

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE N° 10

A PROPOS D'UN CAS
DE
NEUROFIBROMATOSE GÉNÉRALISÉE
THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 2 Février 1916

PAR

PIN (Fernand-Albert-Victor)

Né à Villeneuve-de-Berg (Ardèche), le 17 août 1886

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examineurs
de la Thèse

FORGUE, Professeur, *Président*.

BOSC, Professeur.

LAGRIFFOUL, Agrégé.

LAPEYRE, Agrégé libre.

Assesseurs



MONTPELLIER
IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE

14. Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1916

A PROPOS D'UN CAS

DE

NEUROFIBROMATOSE GÉNÉRALISÉE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE N° 10

A PROPOS D'UN CAS
DE
NEUROFIBROMATOSE GÉNÉRALISÉE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 2 Février 1916



PAR

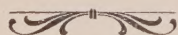
PIN (Fernand-Albert-Victor)

Né à Villeneuve-de-Berg (Ardèche), le 17 août 1886

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examineurs
de la Thèse

{	FORGUE, Professeur, <i>Président</i> .	}	<i>Assesseurs</i>
	BOSC, Professeur.		
	LAGRIFFOUL, Agrégé.		
	LAPEYRE, Agrégé libre.		



MONTPELLIER
IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE

14. Avenue de Tonionse. — Téléphone : 8-78

1916

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (*).	DOYEN.
SARDA	ASSESEUR.
IZARD	SECRÉTAIRE

Professeurs

Clinique chirurgicale.....	MM. TEDENAT (*).
Clinique médicale.....	CARRIEU (*).
Clinique des maladies mentales et nerveuses....	MAIRET (*).
Physique médicale.....	IMBERT (*).
Botanique et histoire naturelle médicales.....	GRANEL.
Clinique chirurgicale.....	FORGUE (*).
Clinique ophtalmologique.....	TRUC (O. *).
Physiologie.....	HEDON.
Histologie.....	VIALLETON.
Pathologie interne.....	DUCAMP.
Anatomie.....	GILIS (*).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ESTOR.
Microbiologie ..	RODET.
Médecine légale et toxicologie.....	SARDA.
Clinique des maladies des enfants.....	BAUMEL (*).
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOSC.
Hygiène.....	BERTIN-SANS (II.)
Clinique médicale.....	RAUZIER (*).
Clinique obstétricale.....	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale.....	VIRES.
Anatomie pathologique.....	MASSABUAU.
Chimie médicale.....	N...

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (*), GRASSET (O. *).

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique gynécologique.....	MM. DE ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements.....	PUECH, profes.-adjoint.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURET, profes.-adj.
Pathologie externe.....	LAPEYRE, agr. lib. ch. d. c.
Clinique des maladies des voies urinaires.	JEANBRAU *, ag. lib. ch. d. c.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées...	VEDEL, agr. lib. ch. d. c.
Médecine opératoire.....	SOUBEYRAN, ag. lib. ch. d. c.
Clinique annexe des maladies des vieillards.	EUZIERE, agrégé.
Accouchements.....	P. DELMAS, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. RICHE.	MM. J. DELMAS.
GRYNFELT.	CABANNES.	RIMBAUD.
LAGRIFFOUL.	DERRIEN.	ROGER.
LEENHARDT.	P. DELMAS.	ETIENNE.
GAUSSEL.	EUZIERE.	LISBONNE.

Examineurs de la thèse :

MM. FORGUE, Président.	MM. LAGRIFFOUL, Agrégé.
BOSC, Professeur.	LAPEYRE, Agrégé libre.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de mon affection.

A MON FRÈRE

A MES TANTES ET COUSINES

A TOUS LES MIENS ET A TOUS MES AMIS

F. PIN.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FORGUE

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOSC

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES

A MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS

LAGRIFFOUL ET LAPEYRE

F. PIN.

AU DOCTEUR CHAUVIN

CHIEF DE CLINIQUE CHIRURGICALE

*En souvenir d'une bonne camaraderie
qui nous a toujours liés pendant
nos années d'études médicales.*

F. PIN.

AVANT-PROPOS

Après dix-huit mois d'absence causée par la terrible guerre européenne, nous revenons dans notre vieille Faculté terminer nos études officielles.

Mais au moment de franchir le seuil de la Faculté et de dire adieu aux années de jeunesse que nous y avons laissées, notre première pensée de reconnaissance sera pour notre père et notre mère, à l'amour et au dévouement qu'ils nous ont toujours prodigués.

Notre pensée se tournera aussi vers notre cher frère dont l'amitié fraternelle a toujours été pour nous une grande joie, et dont le courage, qui n'a pas failli après 14 mois de pénibles épreuves et de durs combats, fait notre admiration.

Nous adressons un témoignage de reconnaissance à nos tantes et cousines : Coulon, Mathes, Vier et Franc, pour les gages d'amitié qu'elles n'ont cessé de nous prodiguer depuis notre jeune âge.

Nous ne devons pas oublier les familles Arnaud, Salles, Gounelle et Bouleillier, qui ont toujours pro-

digné à notre famille les marques de la plus cordiale amitié.

Nous adressons nos hommages les plus respectueux et nous remercions profondément nos maîtres de la Faculté et tous ceux qui ont contribué à notre instruction.

Notre maître M. le professeur Forgue voudra bien recevoir notre remerciement profond pour avoir accepté avec tant d'amabilité la présidence de notre thèse. Nous garderons de lui le plus précieux des souvenirs et la fierté d'avoir été l'élève d'un des plus éminents maîtres de la chirurgie moderne.

Nous remercions aussi notre maître M. le professeur Bosc, de qui nous tenons l'étude anatomo-pathologique de cette thèse. C'est avec assiduité et même plaisir que, durant notre scolarité, nous avons suivi ses leçons magistrales qui ont contribué beaucoup à nous faciliter l'étude cependant pénible de l'anatomo-pathologie.

Nous ne pouvons oublier l'heureux temps que nous passâmes à l'hôpital d'Avignon, et nous remercions bien sincèrement M. le docteur Pamard de toutes les notions de chirurgie pratique qu'il nous a si généreusement données pendant notre stage dans son service, et pour la confiance dont il a bien voulu nos honorer.

Nous remercions aussi M. le docteur Cassin pour l'initiative qu'il nous a toujours laissée à la Maternité et qui a tant perfectionné notre pratique des accouchements.

Nous ne saurions témoigner trop de reconnaissance à M. Verdet-Kléber, qui, alors vice-président de la Commission administrative, a toujours été pour nous d'un grand empressement. Nous le remercions bien sincèrement pour l'estime qu'il nous a toujours témoignée.

Enfin, au milieu de tant de camarades d'études, nous avons été heureux de rencontrer quelques amis. Nous prions MM. les docteurs Chauvin, Collon, Deleuil, Poulard, Paulet, Nicolau et Boyer, ainsi que MM. Bonhomme et Ferré, d'accepter l'assurance de notre sincère amitié.

A PROPOS D'UN CAS

DE

NEUROFIBROMATOSE GÉNÉRALISÉE

HISTORIQUE

Il est classique de faire remonter au mémoire de Recklinghausen, en 1882, l'histoire de la neurofibromatose généralisée.

Il est certain que des cas isolés en avaient été auparavant isolés et décrits. Dans la revue générale de Lévy et Ovize, et surtout dans le mémoire d'Adrian, sont soigneusement recueillis et signalés ces articles précurseurs. Il semble même que Thélésius, dès 1793, ait entrevu un lien entre ces divers cas et tenté la première description du syndrome. Walker (1814) et Hesselbach (1824) marchèrent sur ses traces.

« Il est aussi facile qu'inutile de chercher des précurseurs à Recklinghausen. » Et de fait il est incontestable que le travail de ce dernier : « Ueber die multiple Fibrome der Haut, und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen » est le premier travail d'ensemble, établissant d'emblée en une magistrale étude le type clinique défi-

nitif, plaçant sur le trajet des nerfs le siège des tumeurs, et baptisant l'affection du nom de neurofibromatose.

Lahmann, trois ans plus tard, croit pouvoir démontrer que le point de départ des tumeurs n'est point le nerf lui-même, mais bien le tissu conjonctif qui environne ce dernier, au même titre que les gaines conjonctives des vaisseaux et le tissu cellulaire des glandes cutanées.

Pierre Marie, en 1894, fait connaître en France dans ses cliniques la maladie de Recklinghausen et englobe dans ce cadre les névromes plexiformes de Verneuil.

Mais le premier travail français est de Landowski en 1894: « D'une maladie caractérisée par la présence des tumeurs cutanées et des nerfs, de pigmentation de la peau accompagnant un ensemble particulier. » Il décrit avec précision le trépied symptomatique de l'affection: tumeurs de la peau, tumeurs des nerfs, pigmentation cutanée.

Brissaud et Feindel en 1896 insistent sur le caractère congénital de l'affection et en font une vraie malformation, le plus souvent héréditaire.

Chauffard étudie ensuite une forme un peu spéciale. Les tumeurs des nerfs passent ici au second plan; ce qui frappe l'attention, c'est l'existence de tumeurs et de plaques pigmentaires, c'est la dermofibromatose pigmentaire.

A la suite de Chauffard, divers auteurs étudient les formes cliniques de la maladie de Recklinghausen: Thibierge signale l'absence possible des tumeurs. Feindel et Oppenheim (1898) dans les Archives générales de médecine, étudient les formes frustes de la maladie.

A partir de cette époque, les travaux originaux et intéressants considèrent surtout un point particulier de la question. Hoisnard (1897), Marie et Couvelaire (1900)

étudient les lésions du squelette dans la neurofibromatose.

Haushalter (1900), Mossé (1907), Raymond et Cestan (1912), Nieuvenhuijse (1914), signalent les localisations cérébro-spinales possibles du processus néoplasique.

Branca, Hartmann, Leriche, Hohlz étudient les localisations intestinales de la lésion et sa manifestation digestive. L'ensemble de leurs recherches et des vues originales à ce sujet est exposé dans l'excellente thèse de Israël (1910-1911).

Poncet insiste sur les rapports de la neurofibromatose avec la tuberculose et édifie une pathogénie tuberculeuse de l'affection qu'il fait exposer dans sa thèse par son élève Mossé (1907-1908).

Et cette thèse ouvre pour ainsi dire la période pathogénique de la maladie de Recklinghausen. Chauffard (1896), Revilliod (1900), Sarazanas (1903), Oddo (1905), Bosquet (1913), Saalman (1913), établissent et discutent ses rapports avec l'insuffisance surrénale. Pic et Rebattu (1907), Meige et Feindel (1913), ses rapports avec l'insuffisance thyroïdienne. Feindel (1898), Piollet (1912), De Castro (1912), Minkowski (1914), remarquent ses rapports avec l'acromégalie.

Bosquet, en 1913, synthétise dans une excellente thèse ces relations de la neurofibromatose avec les diverses insuffisances endocrines.

Tels sont les principaux mémoires originaux importants, apportant des idées neuves, qui sont à signaler à propos de la maladie de Recklinghausen.

Comme descriptions d'ensemble et comme indications bibliographiques, il nous faut indiquer les revues générales de Lévy et Ovize (1899), en France ; de Thomson

(1900), en Angleterre ; d'Adrian (1901), en Allemagne, et surtout l'excellente thèse de Jullien, en France, en 1910.

Les formes cliniques, et en particulier les formes frustes, sont résumées dans l'article de Bertein (1913). La pathogénie est mise au point dans la thèse de Bosquet (1913).

ÉTIOLOGIE

La neurofibromatose est une affection congénitale, Recklinghausen l'avait déjà supposé. Brissaud et Feindel dans sa thèse l'ont définitivement établi depuis 1898. C'est le plus souvent par un seul de ses symptômes qu'elle se manifeste chez l'enfant, en général par les taches pigmentaires comme dans notre cas personnel. Les tumeurs apparaissent à un âge plus avancé. Quelquefois tous les signes manquent jusqu'à l'adolescence ou même plus tard. Pierre Marie prétend que l'affection se développe surtout vers 10, 20, 30 ans. S'ensuit-il dans ces cas qu'elle ne soit plus congénitale? Indubitablement non; elle est au nombre de ces lésions multiples qui, existant dès la naissance, se manifestent à une période plus ou moins avancée de la vie. C'est à 23 ans que notre malade vit se développer sa première tumeur; elles apparaissent à 52 ans chez le malade de P. Marie et Couvelaire.

Congénitale, la neurofibromatose est héréditaire. Herczel, Bruns, Czerny l'ont suivie sur trois générations successives. 3 sur 5 des enfants de la malade de Adrian présentèrent les signes de l'affection ma-

ternelle. Spillmann et Etienne, Lion et Gasne rapportent des cas d'hérédité indiscutable.

On a signalé encore, comme éléments étiologiques, outre l'hérédité similaire, l'alcoolisme des ascendants (Landowski, Feindel et Froussard, Sarazanas) et la consanguinité des parents (Muray).

On a vu souvent l'apparition de la tumeur succéder à un traumatisme (cas de Ramaillet et Vincent, de Legrain, de Péan, d'Adrian, etc.). Quelle est la néoplasie pour laquelle le malade n'incrimine pas un traumatisme antérieur?

L'influence du froid est signalée par Landowski et Pierre Marie; les intoxications (arsenic dans un cas de P. Marie), les infections aiguës telles que la rougeole, la scarlatine, la diphtérie, la typhoïde, la bronchite; les infections chroniques telles que la tuberculose (Poncet), joueraient dans l'apparition des névromes un rôle beaucoup plus douteux encore.

Dans notre cas personnel, il s'agit d'un ouvrier des champs, dont tous les parents sont bien portants, dans les antécédents héréditaires duquel on ne retrouve ni névromes, ni taches pigmentées, et qui lui-même, non alcoolique, a toujours joui d'une parfaite santé.

La maladie de Recklinghausen est une maladie congénitale, souvent héréditaire. C'est tout ce que nous en savons de certain.

ÉTUDE CLINIQUE

La maladie de Recklinghausen fournit un tableau clinique essentiellement variable suivant les cas, un ou plusieurs de ses symptômes fondamentaux peuvent manquer; des symptômes rares, des complications peuvent apparaître, et sa physionomie clinique s'en trouve quelquefois entièrement transformée. Il n'en est pas moins vrai que tumeurs des nerfs, tumeurs cutanées, taches pigmentaires, s'accompagnent de quelques troubles de l'état général, et forment, comme l'avait déjà montré Landowski en 1894, le trépied essentiel.

Symptômes

A) *Tumeurs des nerfs*. — Elles siègent sur tous les nerfs de l'organisme, indifféremment, mais elles sont accessibles à l'examen sur les seuls nerfs superficiels. Il est classique de les localiser de préférence sur les filets sous-cutanés de l'avant-bras. Les avant-bras de notre malade étaient à peu près indemnes. Le cubital au pli du coude, les nerfs cervicaux superficiels, les intercos-

taux, les rameaux superficiels du crural, les branches des nerfs poplités, les terminaisons du musculo-cutané et des nerfs saphènes au mollet fournissent la plupart des tumeurs palpables. La localisation prédominante chez notre malade, sur le médian, à la partie moyenne du bras, paraît être une éventualité assez rare.

Le volume de ces tumeurs est très variable : il va depuis celui d'une lentille jusqu'à celui d'une grosse orange. Il existe en général un névrome plus volumineux que les autres : c'est la « tumeur majeure », comparable au préfet de Ricord dans la pléiade syphilitique.

Leur consistance est ferme, rénitente, leur forme régulière, arrondie ou ovalaire, quelquefois aplatie et lenticulaire, leur surface lisse et unie. Elles sont mobiles sous les téguments et sur les plans profonds. Dououreuses à la pression, elles sont quelquefois le siège de douleurs spontanées irradiées sur le trajet du nerf.

Leur nombre est extrêmement variable. Quelquefois rares au point qu'elles peuvent manquer entièrement dans certaines formes, elles peuvent être extrêmement nombreuses, groupées sur le trajet d'un nerf comme les grains d'un chapelet. Il y en avait plus d'une centaine chez notre malade.

Parfois le trajet du nerf est régulièrement hypertrophié sur une plus ou moins grande longueur. D'autres fois la prolifération névromateuse envahit les filets tégumentaires au-dessus de la tumeur localisée qu'elle masque, et l'ensemble peut donner des tumeurs énormes déformant entièrement l'aspect d'un membre, et provoquant des troubles fonctionnels plus ou moins graves.

Jullien prétend que la palpation de ces tumeurs les rend plus volumineuses et plus saillantes.

B) *Tumeurs des téguments*. — Elles peuvent se présenter sous deux aspects, histologiquement identiques, mais cliniquement fort différents : sous forme de tumeurs circonscrites, ou d'hypertrophie diffuse.

Les tumeurs circonscrites, ou molluscums, se développent au lieu d'élection des plaques pigmentaires : tronc et quelquefois racine des membres. Elles peuvent se développer au niveau même d'une tache pigmentaire, et dans ce cas la peau, à leur surface, se trouve colorée ; d'autres fois, une auréole colorée les entoure.

Leur forme est très variable, arrondie et régulière ; le plus souvent ils peuvent être masqués par les téguments et décelables par la seule palpation ; d'autres fois, ils sont plus ou moins saillants, hémisphériques. Il est très rare qu'ils se pédiculisent.

Leur volume est aussi variable que leur forme sans que les deux affectent entre eux des rapports quelconques. Il est des molluscums gros comme des graines de chènevis qui sont presque pédiculés. Il en est de gros comme des noix, qui bombent à peine sous la peau. En général, comme pour les névromes, une de ces tumeurs prend par rapport aux autres un développement prépondérant : c'est la tumeur royale de Boudet qui peut atteindre le volume d'une orange, d'une tête de fœtus (Modzejewsky).

Leur consistance est variable : quelquefois ferme et fibreuse, résistante (Modzejewsky), elle peut être inégale ou uniformément molle. Il en est de fluctuantes. Certaines donnent l'impression d'un grain de raisin dont on aurait évacué les pépins et la pulpe (P. Marie).

Les rapports de ces tumeurs avec la peau sont variables. Rarement pédiculisés à la surface du derme, ils sont souvent enchâssés dans son épaisseur. Celui-ci se

trouve tiraillé par leur développement et peut alors présenter des vergetures. D'autres fois ils sont sous-cutanés (Labouverie) et entre ces tumeurs du celluleux sous-cutané, et les tumeurs incluses dans le derme, il y a toute une série d'intermédiaires, suivant la profondeur à laquelle elles ont pris naissance, et le sens dans lequel elles se sont ultérieurement développées.

Ottolia a signalé des tumeurs fibreuses au niveau des muqueuses.

Les molluscums sont asymétriques. La sensibilité à leur niveau est souvent effacée ou diminuée.

L'hypertrophie diffuse des téguments présente avec le névrome plexiforme des rapports étroits. Certains auteurs identifient les deux affections (Jullien). D'autres maintiennent entre elles une distinction, il faut l'avouer, un peu artificielle (Cunéo).

Si le névrome plexiforme typique, tumeur unique, isolée, siégeant le plus souvent à la tête, est nettement distinct de la neurofibromatose généralisée, il est entre les deux toute une série de formes intermédiaires qui établissent entre elles des liens étroits. Rapok, Bruns, Poncet, Arnozan, Czerny, Herczel, ont vu dans une même famille se succéder névromes plexiformes de Verneuil et neurofibromatose de Recklinghausen. Thomson, sur 20 cas de névromes plexiformes, observe 13 fois la coexistence de neurofibromatose généralisée.

Si donc nous pouvons exclure de notre étude le névrome plexiforme type, à forme de tumeur localisée, unique, nous croyons devoir décrire, à côté du molluscum, les hypertrophies cutanées diffuses à forme de repli cutané et à forme d'éléphantiasis.

Les replis cutanées sont d'énormes hypertrophies limitées du derme qui se pédiculise en saillies de formes

diverses : « bourrelets étagés les uns au-dessus des autres, vieilles mamelles tombantes et flasques » (Hermet) ; ils siègent de préférence à la tête, sont souvent pigmentés.

La forme éléphantiasique entre mieux encore dans le cadre de notre étude. L'hypertrophie de la peau est ici formidable et diffuse. Les téguments sont irréguliers, rugueux, plissés, creusés de sillons plus ou moins profonds. L'aspect est absolument celui de l'éléphantiasis arabe.

La consistance de cet éléphantiasis est tantôt molle et gélatineuse, tantôt ferme et résistante (Thomson). Il siège de préférence au niveau du tronc et des membres, mais peut se localiser au crâne ou à la face.

Bocano, Abbott, Schattock ont décrit ces hypertrophies diffuses au niveau des muqueuses, et en particulier au niveau de la langue, qui se trouve hypertrophiée dans son ensemble ou dans une seulement de ses moitiés.

Entre l'hypertrophie diffuse des téguments et le molluscum il y a toute une série d'intermédiaires.

Les névromes plexiformes semblent exercer sur les os du voisinage une action corrosive au même titre que les anévrysmes cirsoïdes desquels on peut les rapprocher à plus d'un titre, les os à leur contact présentent des irrégularités, des crêtes plus ou moins aiguës séparées de dépressions plus ou moins profondes, les os du crâne peuvent être entièrement perforés.

Il n'y avait pas de tumeurs cutanées chez notre malade.

C) *Pigmentation.* — C'est un des symptômes les plus constants de la maladie de Recklinghausen ; elle peut cependant faire défaut.

On l'a observée sous trois aspects différents :

1° Pigmentation punctiforme ;

2° Pigmentation en taches ;

3° Mélanodermie diffuse.

Sa teinte varie depuis l'exagération à peine appréciable de la pigmentation normale jusqu'au brun foncé de la mélanodermie addisonienne.

Les diverses variétés de forme, comme aussi les diversités de teintes, peuvent coexister sur le même individu.

La pigmentation punctiforme est constituée par un semis de minuscules points jaunâtres, dont les dimensions ne dépassent pas celles d'une tête d'épingle. Elle siège de préférence à la face et aux extrémités sans que cela ait rien d'absolu ; on peut l'observer au tronc et à la racine des membres ; quelquefois localisée et par plaques, elle peut être diffuse. Elle peut s'observer même au niveau des taches pigmentaires, sur lesquelles elle tranche en un semis plus foncé.

Les taches pigmentaires présentent tous les intermédiaires depuis la pigmentation punctiforme jusqu'à la mélanodermie généralisée.

De dimensions, on le voit, essentiellement variables, elles ont une forme aussi peu constante. Le plus souvent assez régulièrement arrondies ou ovalaires, elles peuvent être lancéolées, rectangulaires, allongées dans le sens du membre (Brissaud, Feindel). Elles sont disposées sans ordre et sans symétrie. Leurs rebords sont nettement délimités.

Elles siègent de préférence au tronc, mais peuvent envahir, comme dans notre observation, la racine des membres, plus rarement les segments terminaux. Les paumes des mains et les plantes des pieds, les pavillons

des oreilles, la verge sont toujours respectés. Oddo, Jullien, ont montré la possibilité de pigmentation des muqueuses : lèvres, joues, gland.

Au niveau des taches pigmentaires peuvent se développer des poils (nævi pilaires).

La mélanodermie diffuse est plus rare. Elle est assez fréquente cependant pour constituer un symptôme et non une anomalie. Elle a été signalée par Pierre Marie, Chauffard et Ramon, Thibierge, Revilliod, Sarazanas, Jullien.

Dans presque tous les cas elle est liée à d'autres signes d'insuffisance surrénale, et de fait les capsules surrénales furent souvent trouvées atteintes de lésions diverses. Faut-il en conclure que l'addisonisme constitue un facteur pathogénique de la neurofibromatose, ou faut-il admettre que la dégénérescence des filets nerveux peut atteindre les filets surrénaux et faire apparaître au cours de la neurofibromatose les signes cliniques de la maladie bronzée ?

D) *Troubles fonctionnels et généraux.* — Dans une lésion atteignant aussi profondément et aussi largement les troncs nerveux, on s'attend à rencontrer des troubles graves de la conductibilité. Il n'en est rien.

Les douleurs sont souvent absentes. Lorsqu'elles existent, elles sont provoquées comme chez notre malade par la palpation de la tumeur nerveuse. Il est exceptionnel qu'elle soit spontanée. Lannois, Variot, Thomson ont insisté sur les caractères de cette douleur.

Les troubles objectifs de la sensibilité sont surtout représentés par des plaques d'anesthésie limitées au niveau des molluscums ou plus souvent par des zones

d'hyperesthésie ou de paresthésie. L'ouïe peut être affaiblie, c'est le cas dans notre observation comme dans celle de Landouzy. L'odorat, le goût peuvent être atteints.

On n'a jamais observé, que nous sachions, de paralysies vraies. Il s'agit de simples parésies. Encore faut-il remarquer que celles-ci ne sont pas systématisées ni localisées à un territoire nerveux. La malade accuse plutôt de l'asthénie générale, de la paresse, de l'apathie. On a noté par contre de rares crampes dans les membres.

Les troubles vaso-moteurs et sécrétoires sont toujours absents. Rien d'intéressant en général du côté des divers appareils: atonie gastro-intestinale, avec rarement troubles hépatiques (Labouverie), asthénie, palpitations qui furent dans un cas de Jullien attribuées à des névromes du pneumogastrique.

L'état général est longtemps conservé et normal. Mais en général ces malades font assez rapidement de l'asthénie, de la dépression intellectuelle et physique; ce sont des ralentis de la nutrition.

Présentant dès leur naissance des signes de dégénérescence (asymétrie faciale, voûte palatine ogivale, malformations diverses des dents, des doigts, des paupières [Jeanselme]), ils conservent parfois un aspect infantile, peu développés, imberbes souvent. Les tissus fibreux sont hypertrophiés et mous, d'où l'apparition de hernies et de prolapsus. Le système nerveux présente soit des hyperesthésies, soit des déformations ostéomalaciques sur lesquelles nous aurons à revenir.

Ce qui frappe surtout chez eux, ce sont des signes psychiques de ralentissement et de torpeur qui peuvent aller, vers la fin de la maladie, jusqu'à l'hébétude. Les urines pauvres en urée, riches en phosphates et en acide

urique, prouvent le ralentissement général de la nutrition.

Gaillard, Lion et Gasne ont signalé chez ces malades de l'éosinophilie qui peut atteindre jusqu'à 14 p. 100.

Evolution

La neurofibromatose est, nous l'avons vu, une lésion congénitale. Mais elle n'existe pas d'emblée avec tous ses caractères, elle peut même n'apparaître cliniquement que fort tard. Ce sont en général les taches pigmentaires qui apparaissent les premières. Notre malade croit en avoir toujours eu. Il est rare que, comme chez lui, elles présentent une extension et une multiplication progressives.

L'évolution, très lente, se fait la plupart du temps par poussées. Un traumatisme (Soldau, Feindel, Oppenheim) aigu ou répété, la puberté (Recklinghausen, Philippon, Craigie), la ménopause (Bourcy et Laignel-Lavastine, les grossesses (Feindel) peuvent provoquer ces poussées de développement.

Dans notre cas, l'évolution a paru lentement, mais régulièrement progressive.

La durée de la maladie est longue. Elle aboutit à une sorte de cachexie qui n'est pas sans analogie avec celle de l'addisonisme : prostration, hébétude, inappétence, diarrhée, pâleur, amaigrissement précédant l'issue fatale qui est la règle.

Mais c'est au bout d'un temps fort long que la mort se produit. Le malade de Perrin mourut à 61 ans, celui de Cristoforo Pastine à 67 ans, celui de Hitchcock à

81 ans. Par contre, dans le cas exceptionnel de Couvelaire, les choses évoluèrent en 4 ans.

La guérison de la neurofibromatose est-elle possible ? Darier prétend l'avoir observée. Les lésions en tous cas peuvent régresser, tout au moins partiellement. Les observations de Poncet et Péhu, de Renon et Dufour en font foi.

Formes cliniques

A) *Formes frustes*. — Ces formes, bien étudiées dans l'article de Bertoin, sont caractérisées par l'absence d'un ou plusieurs symptômes normaux.

La pigmentation peut exister seule (Thibierge, Sarazanas). Elle peut manquer entièrement (Cristoforo Pastino) ou ne se présenter que sous l'un de ses aspects : larges taches (Feindel, Blum) ou taches lenticulaires (Tishoff et Timofejeff; Hanseemann).

Les tumeurs cutanées peuvent être absentes (Dehlang). Les tumeurs des nerfs peuvent manquer, c'est même là la forme fruste la plus fréquente, comme le prouvent les observations de Chauffard et Ramon, Feindel et Oppenheim, P. Marie, Millian et Lévy, Iehl, Lahmann, Philippon, Jullien, Bertoin.

Chauffard, devant cette fréquence des formes sans lésions nerveuses, s'est refusé à donner à l'affection le nom de neurofibromatose, et il a proposé celui de fibromatose pigmentaire. Il en existerait deux variétés : la neurofibromatose et la dermo-fibromatose pigmentaire, suivant le siège prédominant des lésions. Il s'agirait dans notre cas de neurofibromatose pure.

B) *Localisations rares ou anormales*. — Les tumeurs peuvent se localiser sur une seule moitié du corps (Cris-

toforo Pastine, Klippel et Maillard) et constituer la forme unilatérale, très rare.

L'apparition de tumeurs à l'intérieur de la boîte crânienne donne aux formes cérébrales une gravité particulière. C'est l'angle ponto-cérébelleux (Koch et Henneberg) qui paraît être leur siège de prédilection. Suivant leur siège, elles intéressent divers nerfs crâniens : auditif (surdité), optique (diminution de l'acuité visuelle et troubles papillaires [Salzer]), olfactif (anorexie), oculomoteurs (strabisme), facial, glossopharyngien, etc.

Le nystagmus, la céphalée, les vertiges, les crises épileptiformes traduisent des compressions intracrâniennes plus diffuses.

Les tumeurs du canal rachidien sont plus rares. Ici, comme pour le crâne, elles peuvent se développer sur les racines nerveuses ou plus rarement sur la moelle elle-même (cas de Raymond, de Schlesinger, de Kahliden). Des troubles paraplégiques font alors leur apparition : paralysie flasque dans le cas de Lannois et Variot, paralysie spastique dans le cas de Zinna, Simon, Jullien.

On peut observer aussi des troubles de la sensibilité, des troubles des sphincters, du Kernig.

Le siège des tumeurs sur les deux grands nerfs splanchniques (pneumogastrique et sympathique) entraîne l'apparition de troubles fonctionnels quelquefois graves : dyspnée, angoisse et palpitations quand le vague est envahi (Jullien), syndrome addisonien quand le sympathique est lésé, surtout au niveau des capsules surrénales.

La présence de nodosités néoplasiques sur les muqueuses passe par contre inaperçue. Si l'on peut découvrir, à un simple examen, les tumeurs des joues et de la langue (Taillefer, Marie et Couvelaire, Kriege, Plücker,

Merken), il est plus malaisé de les apercevoir dans le pharynx (Finet) ou le larynx (Gerhardt-Rieusenfeld). Elles passent absolument inaperçues au niveau de l'estomac (Sangalli, Recklinghausen, Kyrieleis, Kohtz, Hansemann, Bergrun, P. Marie), de l'intestin grêle (Branca, Modzejewski, Hansemann, P. Marie), des voies biliaires (Kyrieleis), de la vessie (Kyrieleis).

Ce sont là de vraies trouvailles d'autopsie, et il n'y a pas lieu de décrire des formes gastrique, intestinale, vésicale que rien cliniquement ne distingue. Il faudrait en ce cas décrire aussi des formes balaniques ou conjonctivales (Riehl, Stimmel).

Complications

Elles sont, suivant leur nature, d'importance et de gravité fort différentes.

Les lésions des glandes closes sont assez fréquentes pour avoir donné naissance à une théorie pathogénique de la neurofibromatose. Nous avons déjà assez insisté sur le syndrome addisonien, qui peut se développer absolument typique, à la fin de l'évolution. Revilliod, Sarazanas, Labouverie, Oddo, Saalman rapportent des cas indubitables de maladie bronzée. On voit alors apparaître l'asthénie, la pigmentation des muqueuses, des troubles gastro-intestinaux, des phénomènes douloureux (Revilliod, Breton).

On a vu des formes associées au myxœdème (Meige et Feindel, Thibault, Vezely), à l'insuffisance ovarienne (Bosquet), à l'acromégalie (Feindel, Piollet, Alosyo de Castro, Roubinowitch et Reynaud).

Les troubles de l'ossification, sont fréquents, soit qu'il s'agisse d'hyperostoses, soit, plus fréquemment, d'ostéomalacie. Cette raréfaction du tissu osseux entraîne des tassements et des incurvations qui peuvent atteindre les fémurs (Jeanselme), le thorax (Lion et Gasne) ou la colonne vertébrale (Marie et Couvelaire). Adrian a réuni 26 observations avec lésions vertébrales nettes. Le crâne et la face peuvent être déformés (Nieuvenhuijsse).

Nous avons déjà signalé la tendance des névromes à corroder les os sous-jacents et en particulier le crâne, qu'ils peuvent perforer entièrement.

La fréquence des angiomes a conduit Jullien à décrire comme une forme spéciale l'angiofibromatose. Ces nævi érectiles, de nombre et de dimensions essentiellement variables, plans ou saillants et érectiles (cutanés ou sous-cutanés), bleutés ou rouges, ou pigmentés, quelquefois couverts de poils, sont le plus souvent congénitaux, plus fréquents chez la femme, et coexistent souvent avec d'autres malformations.

Il est toute une série de complications, sur lesquelles nous n'insisterons pas, et qui tiennent au siège spécial des tumeurs, obstruant le pharynx (Furet), comprimant la veine cave (Pomorski), etc. Les phénomènes cérébraux dans les formes intracraniennes en sont le cas le plus fréquent.

Les tumeurs nerveuses peuvent perforer le crâne, ronger un os jusqu'à fracture spontanée (Jullien).

Elles peuvent s'ulcérer par frottement, donnant des plaies atones, lentes à cicatriser.

Mais la complication la plus redoutable, c'est la transformation maligne de ces tumeurs. Un jour, sans cause apparente, le fibrome devient sarcome. Il grossit, devient

douloureux, se généralise, s'ulcère. C'est la mort lente et hideuse de toutes les néoplasies malignes.

Cette dégénérescence sarcomateuse s'observerait, d'après Thomson, dans 16 p. 100 des cas. Elle atteindrait uniquement les tumeurs des nerfs, et frapperait de préférence la tumeur majeure. Plusieurs tumeurs cependant peuvent dégénérer simultanément, et ceci explique l'accroissement rapide de nodules éloignés succédant à l'extirpation de l'un d'entre eux.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous étudierons ici seulement les lésions fondamentales de la maladie de Recklinghausen: *tumeurs des nerfs, tumeurs cutanées et taches pigmentaires*.

A) *Les névromes*, nous l'avons vu, peuvent siéger sur tous les tissus nerveux de l'organisme. On en a trouvé dans les centres corticaux du cerveau, il s'en développe aux dépens des dernières ramifications viscérales, comme par exemple dans les plexus gastriques ou intestinaux.

Nous avons étudié déjà leur volume, leur forme, leur consistance qui sont appréciables à l'examen clinique. A l'autopsie, on trouve de petites tumeurs d'un rose plus ou moins foncé, suivant l'état de congestion dans lequel elles se présentent; ils sont quelquefois translucides et myxomateux (Hansemann). Ces tumeurs sont beaucoup plus nombreuses qu'on ne le supposerait par l'examen clinique. On trouve les nerfs, sur tout leur trajet, irréguliers, flexueux, bosselés, quelquefois moniliformes.

Ces nodules sont développés sur le trajet d'un rameau nerveux qui les traverse de part en part à la

manière d'un fuseau renflé dont les extrémités se continueraient par le tronc nerveux.

Développés à l'intérieur du névrilème, ces névromes n'ont aucune adhérence avec le tissu conjonctif ambiant, à moins de transformation maligne et d'envahissement des espaces cellulaires adjacents.

Quelquefois latéraux par rapport au trajet du nerf, ils sont alors assez aisément énucléables, en respectant la continuité du tronc. Le plus souvent ils sont constitués par un épaississement circonférenciel du rameau, mais, même dans ces cas, ils sont composés d'un ensemble de tumeurs plus petites, ovalaires et juxtaposées, relativement isolables; chacune d'elles correspond à l'épaississement d'un faisceau du tronc. La lésion, disent P. Marie et Couvelaire, est fasciculaire et non tronculaire. Il n'y a jamais de dégénérescence massive englobant tout le nerf dans une néoplasie unique.

L'étude histologique des névromes a été faite avec un soin méticuleux par P. Marie et Couvelaire dans l'Iconographie de la Salpêtrière.

L'examen au microscope montre encore mieux que l'étude anatomique l'indépendance des divers faisceaux d'un même tronc, qui tous ont réagi individuellement, à des niveaux divers, donnant en un point quelconque un noyau néoplasique entouré par les faisceaux voisins sains à ce niveau.

La coupe longitudinale montre les fibres nerveuses saines abordant le névrome pas un de ses pôles et se disséminant bientôt entre les divers noyaux qui le composent.

Il reste à préciser quelle est la nature histologique de

ces noyaux néoplasiques. Les descriptions des auteurs à ce sujet ne sont pas univoques.

Il s'agit quelquefois, manifestement, d'hyperplasie nerveuse : la tumeur est formée de fibres nerveuses néoformées, myéliniques ou amyéliniques comme dans les cas de Kahlden, de Soyka, de Witfield, d'Askanazy, de Durante.

En général, le tissu néoplasique a un aspect fibromateux, constitué par un amas de cellules allongées, fibriformes, entre lesquelles se trouvent des cellules irrégulières, volumineuses, contenant des granulations myéliniques. C'est là le type du tissu conjonctif adulte. Picqué en a décrit la forme jeune : il a vu « un feutrage délicat de longues fibrilles s'anastomosant dans tous les sens ; dans les espaces en forme d'alvéoles qu'elles limitent, on voit une substance amorphe au sein de laquelle sont de nombreuses cellules rondes ».

Tel est le type habituel, d'aspect conjonctif, le neurofibrome. Hansemann et Tartarin ont décrit des neuromyxomes. Bernard, Sims, des neurolipomes. Nous avons vu que le neurosarcome (Cestan, Raymond) constitue une complication et non une forme.

La majorité des auteurs croient ainsi à la nature fibreuse pure de ces tumeurs : les éléments conjonctifs du nerf proliféreraient seuls, et il y aurait une destruction secondaire des fibres nerveuses étouffées par le développement du tissu fibreux. C'était déjà l'opinion de Recklinghausen. Elle est généralement admise, soit que l'on fasse débiter la néoplasie dans le périnèvre avec Chauffard, Westphalen, Jordan ; soit qu'on la fasse naître avec Finotti et Krieger des espaces interfasciculaires.

Quelques auteurs cependant, tels que Bard, Delore, Durante, Cunéo, Klebs, Knauss pensent que la fibre nerveuse elle-même est la base du processus. Cunéo en particulier prétend avoir pu suivre toutes les étapes, depuis la fibre nerveuse saine jusqu'au tissu fibroïde en passant par tous les intermédiaires en transformation progressive. Il conclut :

« L'élément néoplasique est représenté par la cellule segmentaire. Celle-ci, après avoir subi les modifications régressives qui lui rendent son caractère embryonnaire, évolue vers des types anormaux offrant plus ou moins l'aspect conjonctif, ou présente au contraire une série de transformations qui le ramènent au type d'élément nerveux caractéristique. »

La netteté de l'aspect histologique, dans notre cas particulier, fournit un solide argument en faveur de la théorie de Cunéo.

B) *Les tumeurs des téguments* nous sont déjà connues par leurs caractères macroscopiques qui sont du domaine pur de la symptomatologie.

Histologiquement, nous retrouvons ici tous les caractères microscopiques que nous avons décrits à propos des névromes. Pierre Marie prétend qu'il s'agit de tissu conjonctif, dont le type varie depuis les grosses cellules du tissu embryonnaire jusqu'au tissu fibreux suivant l'âge de la néoformation.

Les noyaux peuvent se développer soit dans le derme, soit dans l'hypoderme. Dans le derme, il s'agit de petites masses diffuses, non encapsulées, que l'on distingue seulement à la densité plus grande de leur feutrage fibreux ; elles sont séparées de l'épithélium par la couche papillaire intacte et reposent sur l'hypoderme normal.

Dans l'hypoderme, les tumeurs peuvent présenter deux aspects différents : tantôt noyaux arrondis, encapsulés, isolables, qui soutiennent presque constamment des fibres nerveuses à myéline ; on semble se trouver en présence d'un névrome des ramuscules terminaux. Tantôt tumeur diffuse, sans capsule limitante, présentant à leur centre la coupe d'un poil ou d'une glande sudoripare, ou d'une glande sébacée. Ce seraient de vrais fibromes pérисudo-ri-pares et pérисébacés, et Recklinghausen prétend avoir pu suivre cette évolution fibreuse d'un tissu conjonctif dans l'ambiance des glandes cutanées.

Ici encore, processus conjonctif mais processus général non différencié qui peut naître aussi bien dans le celluleux périglandulaire ou interfolliculaire que dans les tissus conjonctifs des nerfs. Chauffard, Jordan admettent cette théorie.

Pour Durante et Cunéo, les noyaux cutanés comme les noyaux tronculaires sont des névromes. Dans les formes circonscrites et encapsulées, la chose est évidente. L'existence constante de fibres myéliniques prouve que l'on est en présence d'un filet nerveux dégénéré. Si les formes diffuses paraissent s'être développées au sein d'un conjonctif indifférent, c'est que l'absence de périnèvre sur les ramuscules terminaux a permis au processus de diffuser et de se confondre avec les tissus ambiants.

C) *Les taches pigmentaires* constituent des lésions secondaires en ce sens qu'elles sont la conséquence des lésions nerveuses. Soldau, dans sa thèse de Berlin, a soigneusement étudié leur mode de formation. D'après lui, les taches localisées correspondent exactement au territoire d'épanouissement d'un nerf lésé.

Pour Cunéo, les larges zones de pigmentation seraient imputables à la dégénérescence du plexus solaire, mais on ignore encore absolument par quel mécanisme intime cette lésion localisée du système nerveux splanchnique aboutit aux manifestations cutanées pigmentaires.

La répartition histologique du pigment au niveau des placards pigmentaires a été étudiée par Vincenzo Brigidi. L'aspect histologique n'est, dans l'ensemble, nullement modifié. On observe seulement une accumulation plus ou moins considérable de grains pigmentaires dans le corps muqueux de Malpighi. Les cellules profondes de ce corps muqueux peuvent en être absolument bourrées.

Dans certains cas, les dépôts pigmentaires peuvent même envahir le derme. On voit alors, dans la couche papillaire du chorion, de gros éléments conjonctifs parsemés de grains jaunes et noirs plus ou moins denses.

Au niveau des taches cutanées on peut voir se multiplier anormalement les follicules pileux : ce sont les nævi pilaires que nous avons déjà signalés. D'autres fois les capillaires se développent anormalement dans le derme et l'on voit apparaître des formations angioma-teuses sur lesquelles nous n'avons pas à revenir ici.

PATHOGÉNIE

Depuis qu'a été isolé le syndrome clinique de la neurofibromatose, on discute pour savoir quelle en est la vraie nature. Se trouve-t-on en présence d'une lésion infectieuse comme la lèpre, d'un trouble toxique comme la maladie bronzée, d'une néoplasie vraie?

Ce sont les trois hypothèses discutables et encore discutées. Nous allons voir qu'aucun argument absolu ne démontre ou n'infirme aucune d'elles.

A) *Théorie infectieuse.* — Recklinghausen le premier a rapproché la neurofibromatose de la lèpre: dans les deux cas il y a des névromes des téguments et des muqueuses, des taches pigmentaires, des troubles de la sensibilité et de l'état général. Le rapprochement entre les deux affections s'imposait à l'esprit. Aucune recherche bactériologique n'est venue le confirmer, Zambaco et Netter ont cherché en vain le bacille dans les neurofibromes, et les différences cliniques sont d'ailleurs assez nettes pour permettre en général le diagnostic.

Poncet a soutenu la nature tuberculeuse de la neurofibromatose. Jamais le bacille tuberculeux n'y a été

trouvé. L'inoculation des nodules sous la peau du cobaye est restée sans effet (Simon et Spillmann).

Pic, malgré ce, croit à l'origine tuberculeuse de la lésion, mais le processus serait indirect : l'hérédotuberculose entraînerait l'insuffisance des éléments endocrines, et en somme la maladie de Recklinghausen serait une manifestation de l'insuffisance polyglandulaire.

Raymond a pensé que l'hérédo-syphilis pouvait être mise en cause. Il est certain que l'hérédité syphilitique est souvent constatée, que l'on rencontre assez souvent des lésions dystrophiques dans l'apparition desquelles la spécificité joue sûrement un rôle ; mais il est des cas nombreux où rien ne permet de déceler une contamination soit personnelle, soit héréditaire, et la théorie syphilitique est universellement rejetée.

Peut-on incriminer les pyogènes vulgaires ? Il ne le semble pas davantage. Si Bockart a pu provoquer le développement rapide d'un névrome par une inoculation de streptocoque dans sa substance, ceci ne prouve nullement que le streptocoque soit capable d'en provoquer l'apparition. Philippson, Simon et Spillmann par des examens directs, des frottis, des cultures et des inoculations, n'ont jamais pu déceler la présence d'un agent pathogène quelconque.

B) *Théorie toxique.* — Les hypothèses de quelques auteurs concernant le rôle étiologique des poisons, tel que l'arsenic, n'ont jamais été soutenues avec conviction.

Beaucoup plus intéressant à discuter est le rôle des poisons endocrines.

Il est certain qu'en présence de certains cas de maladie de Recklinghausen on doit nécessairement songer à

la maladie bronzée et à une insuffisance des capsules surrénales. Oddo, Chauffard, Bernard, Labouverie, Sarazanas, Jullien rapportent des cas de ressemblance assez nette. L'autopsie démontre des lésions effectives des surrénales dans les cas de Chauffard (dégénérescence adénomateuse) de Branca (congestion), de Saalman (hypernéphromes). La médication opothérapique surrénale a donné des améliorations dans les cas de Revilliod, de Pic et de Rebattu.

Que faut-il en conclure ? Ce sont là des cas épars qui, comme le dit Minkowski, ne peuvent être érigés en règle générale. Il est évident que dans certains cas il y a coexistence d'insuffisance surrénale ; aucun fait ne démontre le rôle étiologique de cette insuffisance, d'ailleurs inconstante. Peut-être pourrait-on renverser la proposition et voir, à plus juste titre, dans les signes addisoniens l'indice d'un envahissement des surrénales par la dégénérescence neurofibromateuse. Peut-être, ainsi que le dit Kawashima, « est-ce la même cause qui produit en même temps les syndromes cardinaux de l'affection et les phénomènes d'insuffisance glandulaire ».

Les mêmes raisons permettent d'éliminer comme élément étiologique l'insuffisance thyroïdienne dont les signes furent rencontrés dans la neurofibromatose par Meige et Feindel, Pic et Rebattu (myxœdème), Bourcy et Laignel-Lavastine (goître).

L'insuffisance hypophysaire peut être également éliminée, malgré les quatre observations de Feindel, de Piollet, d'Alosyo de Castro et de Roubinowitch et Regnault qui ont observé l'association de la neurofibromatose à l'acromégalie. Il n'y aurait là nullement un rapport de cause à effet, conclut Minkowski.

C) *Théorie néoplasique.* — Cette théorie fait de la maladie de Recklinghausen une néoplasie systématisée d'origine congénitale. Les causes premières de cette néoplasie nous échapperaient, comme d'ailleurs celles de toutes les néoplasies en général.

A propos de la nature même de cette néoplasie, une discussion nouvelle s'ouvre que nous avons indiquée déjà à propos de l'anatomie pathologique. La maladie de Recklinghausen est-elle une néoplasie d'origine conjonctive, une fibromatose généralisée? Est-elle une néoplasie d'origine nerveuse, le tissu noble du nerf subissant la régression fibreuse, une neurofibromatose?

Les partisans de la théorie conjonctive sont nombreux : il nous faut citer Lahmann, Hanseemann, Finotti, Landowski, Oriot, Raymond, Gaucher et Sarazanas, Jullien ; ils se basent sur l'origine possible des noyaux néoplasiques aux dépens des divers tissus conjonctifs : gaines des nerfs, des vaisseaux, des glandes sébacées et sudoripares, derme (Lahmann). Ils se basent aussi sur l'aspect nettement conjonctif des tissus néoplasiques, et sur leur confusion possible avec ce dernier à la périphérie des tumeurs dermiques diffuses (Oriot).

C'est là la théorie mésodermique.

Parmi les partisans de la théorie mésodermique, et établissant le lien avec les suivants, se classent encore les auteurs comme Raymond, qui font développer le nodule aux dépens de la cellule nerveuse élémentaire, mais rappellent que dans celle-ci le cylindraxe, seul ectodermique, est un élément surajouté. La cellule qui subit dans le segment interannulaire la dégénérescence fibreuse est d'origine mésodermique.

Parmi les partisans de la théorie ectodermique se

rangent Brissaud, Feindel, Durante, Cunéo. Pour ceux-ci, le nerf serait toujours le point de départ de la néoplasie, et non plus par ses éléments conjonctifs, mais par ses éléments nobles. Cunéo aurait pu suivre sur des coupes histologiques la transformation progressive de la fibre nerveuse. Si dans certains cas les noyaux ont paru naître de la gaine des vaisseaux ou des glandes cutanées, c'est en réalité des plexus nerveux terminaux qu'ils tiraient à ce niveau leur véritable origine (Feindel). Si dans certains cas le néoplasme se confond par sa périphérie diffuse avec le derme ambiant, c'est que les ramifications dernières des nerfs n'ont plus de gaine conjonctive qui les isole.

Pour expliquer l'origine de la néoformation, Feindel suppose une malformation congénitale. « S'il est vrai que la neurofibromatose généralisée est congénitale, on peut bien penser qu'à une époque très reculée il a pu y avoir malformation de certaines cellules ectodermiques. Lorsque l'être a acquis ses caractères définitifs, axe cérébrospinal, ganglions et épiderme contiennent des éléments malformés. La malformation primitive des cellules ectodermiques peut bien n'être qu'une sorte de fragilité faisant que les éléments qui dérivent d'elle sont en équilibre instable entre la forme normale et l'état maladif. A l'occasion tous les éléments fragiles, ceux du système nerveux, ou une partie d'entre eux seulement, pourront verser du côté pathologique. »

Ce raisonnement, il faut l'avouer, est subtil, et le moins qu'on en puisse dire est qu'il n'est basé sur rien. Celui de Durante paraît plus admissible.

Cet auteur rapproche la neurofibromatose des myopathies primitives. Ces deux affections réalisent le type le plus complet d'une régression cellulaire progres-

sive des éléments nobles, qui par le fait d'une instabilité particulière de leur état différencié tendent à perdre leurs caractères physiologiques pour subir des métamorphoses identiques.

« Dans les deux cas il semble exister une prédisposition congénitale et héréditaire se manifestant spontanément ou à la suite de causes déterminantes banales, aptes à mettre en jeu une régression cellulaire qui chez ces prédisposés, au lieu de demeurer limitée et de s'étendre rapidement, se poursuit et affecte une marche de plus en plus extensive. »

L'examen histologique de notre cas particulier confirme pleinement la théorie de Durante.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la neurofibromatose est d'autant plus difficile que les formes frustes sont fréquentes et que la triade symptomatique est rarement au complet.

L'un quelconque des trois éléments symptomatiques ainsi isolé peut aisément prêter à confusion.

A) Les tumeurs nerveuses ou cutanées doivent être différenciées :

Des adénopathies, par leur siège aux lieux d'élection, leur étiologie, la forme, le nombre et la répartition des tumeurs ;

Des gommes cutanées, syphilitiques ou tuberculeuses, par leur étiologie et leur évolution ;

Des types cutanés (Berck) et sous-cutanés (Darier et Bourcy) de tuberculoses sarcoïdes : petits nodules durs, siégeant aux épaules et aux membres (cutanés) ou aux épaules et aux flancs (sous-cutanés) ; dans certains cas la biopsie sera nécessaire ;

Des cysticerques ladriques qui se déplacent et s'effacent spontanément ;

De la verruca peruviana, maladie exotique, jamais observée en France, dont les tumeurs, prédominant aux

membres et au cou, se résorbent d'ailleurs spontanément ;

De la sarcomatose cutanée à noyaux multiples (Kaposi, Perrin), qui présente exclusivement des noyaux intra-dermiques et dont l'évolution est beaucoup plus rapide.

De l'adénolipomatose (Bensaude et Lannois) ou lipomes en collerette (P. Marie), dont les tumeurs volumineuses et lipomateuses siègent exclusivement au cou, aux aisselles et au dos ;

De la lipomatose multiple de Desnos, dont les masses, plus volumineuses, sont rigoureusement symétriques ;

De la forme nodulaire de la maladie de Dercum, dont les tumeurs multiples, molles et élastiques, apparaissent avec des phénomènes inflammatoires et douloureux très marqués, siégeant uniquement dans l'hypoderme et ne se manifestant qu'après 40 ans ;

Des neurolipomes d'Alsberg, qui ne s'accompagnent jamais de tumeurs cutanées ni de pigmentation, mais rappellent exactement les neurofibromes purs et peuvent nécessiter un diagnostic histologique ;

Des kystes sébacés et des angiomes, qui sont uniques ou peu nombreux et ne rappellent en réalité que de fort loin la maladie de Recklinghausen ;

De la lèpre, qui présente également des névromes et des tumeurs cutanées ; mais s'accompagne de troubles graves de la sensibilité, de troubles trophiques, de pigmentation cuivrée ou violacée. Les notions étiologiques (colonies), la recherche du bacille lèveraient les doutes.

B) La pigmentation cutanée peut faire songer à la maladie d'Addison ; le diagnostic sera souvent d'autant plus malaisé que les deux syndromes peuvent coexister.

La présence de taches sur les muqueuses, l'asthénie, la présence de signes d'hypotension artérielle et la raie blanche de Sergent font penser à l'insuffisance surrénale, mais ne permettent pas d'infirmier le diagnostic de neurofibromatose. La présence de tumeurs établira dans la plupart des cas le diagnostic.

Beaucoup plus faciles à éliminer seraient les mélanodermies du diabète bronzé, du paludisme, de la pédiculose, etc.

C) Les localisations rares de la neurofibromatose devront être recherchées ; il ne faudra pas confondre la neurofibromatose spinale avec une méningite chronique ni un mal de Pott. Il faudra songer à la possibilité de noyaux intracrâniens pour éliminer les diagnostics d'hystérie et d'épilepsie, et pour établir le diagnostic de nature de la tumeur cérébrale supposée.

D) Enfin il faut se souvenir que les tumeurs de la neurofibromatose peuvent subir une dégénérescence maligne. Quand un nodule, en particulier la tumeur majeure, présentera brusquement un développement rapide et deviendra le siège de douleurs spontanées vives ; quand il sera chaud, rouge, d'aspect inflammatoire, on pourra songer à la dégénérescence sarcomateuse.

TRAITEMENT

On ne connaît pas de traitement spécifique de la neurofibromatose. On peut la combattre par des moyens médicaux et chirurgicaux.

A) Médicalement, on vise surtout à soutenir l'état général. Tous les toniques seront alors indiqués.

Les partisans d'une pathogénie glandulaire ont usé des médicaments opothérapiques. Nous avons vu que cette pathogénie était peu soutenable; et, dans le seul cas de Revilliod où l'opothérapie surrénale ait donné une amélioration, la régression n'a intéressé que les symptômes d'insuffisance surrénale. Il est peu probable que l'opothérapie thyroïdienne ou pituitaire puisse donner de meilleurs résultats.

La fibrolysine a donné un assez joli succès à Fenton: il fit tous les trois jours pendant trois semaines une injection hypodermique de ce produit et vit les tumeurs se vider, se transformer en petits sacs vides.

La radiothérapie n'a rien donné dans notre cas personnel.

La ponction lombaire et la trépanation décompressive peuvent être indiquées dans les formes cérébrospinales.

B) Chirurgicalement, on peut extirper les nodules néoplasiques :

1° Parce qu'ils sont douloureux ;

2° Parce qu'ils sont disgracieux à la face (Audry-Lacroix, Ollier, Collet, Rushton-Parker, Helmholtz et Cushing), soit aux membres (Moutet et Planteau) ;

3° Parce qu'ils exercent des compressions dangereuses, en particulier dans la boîte crânienne (Garré).

4° Parce qu'ils subissent la dégénérescence sarcomateuse. On a accusé l'exérèse dans ces cas de provoquer la dégénérescence maligne des autres nodules. Il est de fait que souvent, après l'extirpation d'un noyau, la récurrence se produit dans les noyaux voisins avec une rapidité foudroyante (Hume, Thomson). Mais il est probable qu'ici, comme dans toutes les tumeurs malignes, l'extirpation de la tumeur principale a simplement hâté le développement des métastases latentes, mais déjà existantes.

L'extirpation des tumeurs, quelquefois énucléables, nécessite en général une résection complète du tronc nerveux. Mackensie, dans un cas, dut réséquer presque tout le sciatique crural. Il faut, dans ces cas, rétablir la continuité anatomique du nerf par une neuroplastie, ce que l'on obtient en général par dédoublement des extrémités. Ce dédoublement est d'autant plus aisé que les segments nerveux sus et sous-jacents à la tumeur sont eux-mêmes souvent hypertrophiés.

Il est à remarquer que ces sutures nerveuses par dédoublement, dont les résultats sont, en chirurgie courante, si aléatoires, donnent ici des résultats remarqua-

blement favorables. Cette tendance particulière à la régénération rapide fournit aux partisans de la théorie nerveuse (sinon ectodermique) un argument que signale Cunéo : « Ce fait qui est absolument inexplicable, si l'on admet que les altérations du tronc nerveux sont de nature conjonctive, devient au contraire très naturel si l'on pense que ces altérations sont la conséquence d'une prolifération des cellules de Schwann, revenues à l'état de neuroblastes. »

OBSERVATION

Due à l'obligeance de M. le professeur Forgue

Justin N..., 25 ans, soldat au 2^e génie, est évacué sur l'hôpital Suburbain et entre au n° 7 de la salle Lallemand, le 3 décembre 1915, pour tumeur douloureuse du bras gauche.

Le début remonterait, d'après le blessé, à un an et demi environ, époque à laquelle il remarqua la présence d'une tumeur grosse comme une noix à la face interne du bras gauche, à sa partie moyenne. La tumeur était indolore, mobile en tous sens, et a subi depuis un développement lent, mais régulièrement progressif. Elle est, depuis deux à trois mois, devenue douloureuse à la palpation, mais n'a jamais été le siège de douleurs spontanées.

Le soldat prétend avoir toujours présenté sur sa poitrine une tache pigmentaire brune, dont les dimensions se sont lentement accrues. D'autres taches semblables ont apparu. Il présente, depuis son plus jeune âge, des crises épileptiformes.

Rien d'intéressant dans ses antécédents héréditaires : Son père et sa mère sont vivants et bien portants. Nombreux frères et sœurs tous bien portants. Aucune trace de tuberculose ni de syphilis décelable chez les ascendants ; pas de neurofibromatose familiale.

Le malade lui-même a toujours joui d'une parfaite santé, et ne s'est jamais plaint que de ses crises convulsives qu'il avait depuis son enfance et dont il ne peut préciser le début. Pas de maladies infectieuses, pas trace d'hérédo-syphilis ni de syphilis acquise, pas d'antécédents tuberculeux. Aucun traumatisme ne paraît avoir précédé l'apparition de la tumeur.

Actuellement, à l'interrogatoire, le malade n'accuse que des douleurs provoquées par la pression et le contact au niveau de sa tumeur. Aucun trouble fonctionnel du côté des divers appareils, sauf du côté du système nerveux. Le soldat ne tousse pas et ne s'enrhume jamais, il jouit d'un bon appétit ; digère rapidement et bien. Le cœur est normal ; rien aux urines. L'état général est satisfaisant en tous points, et le malade, intelligent et actif, ne se plaint à l'hôpital que de son inaction.

Par contre, depuis son entrée à l'hôpital, il a vu se multiplier ses crises épileptiformes, crises à apparitions soudaines, précédées quelquefois d'un cri, avec perte de connaissance. Convulsions désordonnées avec gestication intense des membres, sans début local. Fatigue et abattement grave après les convulsions. Jamais de morsure de la langue, par contre la chute est brusque, provoquant parfois des contusions graves.

Aucun trouble durable de la mobilité, pas de troubles de la sensibilité. Pas de vertiges. Pas de céphalée. La vie normale semble parfois se voiler comme si pendant

quelques instants un brouillard passait devant les objets. Diminution assez vague de l'acuité auditive à droite.

Aucun stigmate de dégénérescence : crâne et face normalement conformés ; pas de malformation des parties molles de la tête ni des membres.

A l'examen on trouve sur le bras gauche, à la partie moyenne, en dedans du bord du biceps, une tumeur qui est d'ailleurs en voie d'accroissement rapide. Elle a le volume d'un gros œuf d'oie. Elle est ovoïde : sa grande dimension dépasse 8 cm., sa petite dimension, 5 cm. Sa surface est régulière, sans bosselure ; elle est d'une consistance rénitente ; la peau est mobile à sa surface ; elle offre une immobilité relative sur ses plans profonds ; elle paraît abordée, dans son pôle supérieur, par le cordon du médian ; elle est très douloureuse à la pression, surtout au niveau de la région postérieure ; elle ne bat pas, n'offre pas d'expansion ni de bruits de souffle. On observe une dissémination remarquable de petites tumeurs sur tous les points du corps.

C'est ainsi qu'au bras droit, on peut palper tout un chapelet, le long du bord interne du biceps, composé de petites tumeurs dont les unes ont le volume de lentilles, dont une, située dans un point symétrique du bras gauche, a le volume d'un haricot.

A l'avant-bras droit, à l'avant-bras gauche, sur le bord interne s'observe une trainée de petites tumeurs milliaires.

Aux membres inférieurs, on trouve, dans le triangle de Scarpa, toute une chaîne de tumeurs, du volume d'une grosse lentille ou d'un petit haricot ; à gauche, à la base même du triangle, s'observe une tumeur de deuxième ordre, du volume d'une petite amande ; la trainée aux deux cuisses suit sensiblement la direction

des vaisseaux fémoraux. Aux deux jambes s'observe aussi une chaîne composée de tumeurs presque agglomérées, du volume d'une lentille, d'une fève, quelques-unes presque confluentes qui longent la face interne de la jambe en dehors du bord interne du tibia. On en trouve un paquet volumineux sur la face externe des deux jambes. Ce qui frappe, c'est une série de taches lenticulaires qui occupent le thorax et le tronc. On voit une grosse tache café au lait au-dessous et en dedans du mamelon gauche, deux grandes taches en avant et en arrière de l'épine iliaque antérieure et supérieure, une tache sur le bord interne du rebord costal droit et toute une série de petites taches lenticulaires qui sont dispersées sur la poitrine, les bras, le ventre, les cuisses.

Le 18 décembre, un des nodules sous-cutanés du mollet est prélevé sous anesthésie locale. C'est une petite tumeur, grosse comme une amande, ovalaire, aplatie, libre par rapport à la peau et à l'aponévrose. Par contre, on voit nettement s'échapper de ses deux pôles un petit filet nerveux. Sa coloration est blanc-rosé. Sa consistance est ferme et rappelle celle d'un ganglion tuberculeux.

L'examen histologique a été pratiqué par M. le professeur Bosc.

La petite tumeur est constituée par une masse centrale et par plusieurs petites formations périphériques englobées dans une même gaine conjonctive épaissie.

Les petits nodules sont constitués par un périnèvre normal en dedans duquel existe une petite zone claire d'aspect myxomateux constituée par des cellules d'aspect étoilé à type névroglie, limitant des espaces dans

lesquels existent quelques cellules embryonnaires à gros noyau.

Le reste de la néoformation est constitué par des tubes nerveux entremêlés de cellules conjonctives très allongées, à gros noyau, disposées en tourbillons au centre desquels existent des espaces formés par la coupe transversale de ces mêmes éléments. Les éléments, vus en coupe, sont constitués par des tubes nerveux dépouillés pour la plus grande partie de leur myéline et dont le cylindraxe est plus ou moins apparent, pas de grosses cellules irrégulières à protoplasma rempli, de grosses granulations constituées par des restes de myéline et par d'autres cellules libres, irrégulières, à gros noyau, à protoplasma homogène (cellules neuroblastiques) et par des débris résultant d'une dégénérescence progressive des cellules ; enfin, on constate des cellules allongées, volumineuses, et à très gros noyau, qui traversent ces dispositions cellulaires.

Lorsqu'on examine les éléments coupés en long, on constate, à côté de cellules conjonctives très allongées (fibroblastes à gros noyau, des formations lobulaires claires, renfermant, les unes un cylindraxe plus ou moins apparent, d'autres de grandes cellules à protoplasma chargé de granulations et qui correspondent aux gros éléments irréguliers granuleux déjà décrits au niveau des coupes transversales. Certains sont placés bout à bout, et on constate des stades variables de fragmentation du cylindraxe.

La coupe de la grosse masse centrale présente :

- 1° A sa périphérie, un périnèvre distendu ;
- 2° Une zone myxomateuse très épaissie, parcourue, traversée de travées fibreuses et de formations nerveuses

disposées en volute, mais de plus en plus rares à mesure qu'on se rapproche du périnèvre ;

3° Une partie moyenne constituée par des formations d'aspect nodulaire, constituée par des tubes nerveux coupés en long, disposés en tourbillon, et limitant un centre constitué de fibres coupées en travers et de cellules ;

4° Une partie centrale où la disposition nodulaire s'élargit, devient à peine apparente par dissociation des fibres nerveuses et formation à peu près totale du tissu par des cellules à granulations.

Ces éléments présentent les mêmes caractères qu'au niveau des petites tumeurs périphériques.

Il s'agit de petits névromes myéliniques.

CONCLUSIONS

I. — Syndrome clinique isolé par Recklinghausen en 1882, la neurofibromatose est une forme très spécialisée de néoplasie bénigne à noyaux multiples.

II. — Tout ce que nous savons de son étiologie, c'est qu'elle est congénitale, et le plus souvent héréditaire.

III. — Elle se manifeste cliniquement par trois symptômes fondamentaux : pigmentation des téguments (pigmentation punctiforme, pigmentation en taches, mélanodermie diffuse), tumeurs des nerfs, tumeurs des téguments. Des troubles sensitifs et de l'asthénie générale viennent quelquefois compléter le tableau clinique.

IV. — L'un quelconque de ces trois symptômes peut manquer, donnant des formes frustes, très fréquentes.

V. — Par contre, des symptômes peuvent venir se surajouter, constituant de véritables complications : troubles graves de l'état général rappelant les insuffisances endocrines (addisonisme, myxœdème, acromégalie),

lésions osseuses diverses, troubles sensoriels et moteurs tenant à des localisations cérébrales ou médullaires des tumeurs.

VI. — Cette diversité d'aspect rend délicat le diagnostic qui doit être discuté avec toutes les néoplasies à noyaux multiples des téguments, bénignes ou malignes, et avec toutes les mélanodermies.

VII. — Anatomiquement, la lésion caractéristique de la maladie de Recklinghausen est un nodule hyperplasique d'origine fibreuse siégeant dans les nerfs ou dans le derme.

VIII. — Certains auteurs la considèrent comme une néoplasie conjonctive issue des tissus connectifs du nerf comme des gaines périvasculaires ou périglandulaires de la peau.

D'autres croient à une régression fibreuse du tissu nerveux lui-même, fibres des gros troncs ou plexus du derme.

Notre observation, par la netteté des formes progressives de dégénérescence des éléments nerveux, fournit à cette manière de voir un argument irréfutable.

IX. — Le traitement de la maladie de Recklinghausen (médical ou chirurgical) est purement symptomatique et palliatif.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBOTT et SCHATTOCK. — Neurófibromatose des nerfs de la langue et de quelques autres nerfs de la tête et du tronc (Semaine médicale, 23 août 1903).
- ADRIAN. — Ueber Neurofibromat. und ihre Komplikationen (Beitr. f. klin. Chir., 1901, Band XXXI, p. 1).
- ADÉNOT. — Névromes plexiformes de la partie inférieure de la jambe avec malformation et pigmentation de la peau (Lyon méd., 24 mars 1895, p. 391-396).
- ARNOZAN et PRIOLEAU. — Dermatose, fibromes congénitaux généralisés (Ann. de dermatol. et syph., 1883, p. 688).
- AZKANAZY. — Centralblatt für allgemeine Path. und path. Anat., 1900, Bd XI.
- ASTRAUD. — Petits et grands accidents nerveux de la maladie de Recklinghausen (Th. Paris, 1909).
- AUDRY et LACROIX. — Névromes plexiformes et pachydermies des névromoteurs (Lyon méd., 1891, n° 27, p. 109-145).
- AUDRY et LÉVY. — Deux cas de neurofibromatose généralisée (Soc. des sciences méd. de Lyon, 26 avril 1899).
- BAROT. — Neurofibromatose généralisée familiale (Soc. anat. et phys. de Bordeaux, 13 juillet 1896).
- BASTIANELLI. — Un cas de neurofibromatose (Soc. Lanciana degli ospedali di Roma, 26 mai 1900, p. 1104).
- BEEVAR. — Fibronévromes multiples (Société clinique de Londres, 25 janvier 1901).

- BENAKY. — Neurofibromatose généralisée avec molluscum pendulum de la moitié droite de la face et ptosis de l'oreille (Ann. de dermat. et de syph., 1904, n° 11, p. 977-982).
- BERK. — Ueber ein interessanten Fall von nævus papillomatosus universalis behandlung mit thyroïdien (Monatsschrift für prakt. Dermat., 1^{er} mai 1901).
- BERNARD. — Neurolipomatose généralisée (Lyon méd., 1897).
- BERTEIN. — Les formes frustes de la maladie de Recklinghausen (Gaz. des hôpitaux, n° 132, 20 nov. 1913).
- BESNIER. — Dermatofibromes (Ann. de dermat. et syph., 1880, p. 25).
- BOGOBUSKY. — Taches pigmentaires de la peau (Th. Berne, 1887).
- BONDENARI et MONTANARÒ. — Mal. de Recklinghausen et neurofibromatose centrale (Ann. d. l'administracion sanatoria y asistencia publica. Buenos-Ayres, mars 1909).
- BONNARD. — Neurofibromatose (Lyon méd., 1897).
- BOSQUET. — La maladie de Recklinghausen dans ses rapports avec la surrénale (Th. Lille, 1913).
- BOURCY et LAIGNEL-LAVASTINE. — Un cas de maladie de Recklinghausen (Arch. gén. de médecine, 7 sept. 1901).
- Autopsie d'un cas de maladie de Recklinghausen (Rev. de méd., 10 nov. 1907).
- BRAULT. — Neurofibromatose. Volumineux neurofibrosarcome du radial droit. Douleurs intolérables. Extirpation (Bull. et Mém. Soc. de chir. Paris, 1905, p. 692-696).
- BRIGIDI. — Multiple Neurofibrome der peripherischen Muskelnerven mit fibroma-molluscum (Monatsch. für prakt. Dermat., 15 août et 1^{er} sept. 1894).
- BUNGER. — Ueber allgemeine multiple Neurofibrome der peripherischen nerven Systems und des Sympathycus (Ann. in Deutsch. med. Zeit., 1897, p. 442. — Kongress der Deuts. Gesells. für Chir., 21-24 août 1897).
- BURGHART. — Gesellsch. der Charite Aertze, 28 juillet 1898.
- CAMPBELL. — Un cas de maladie de Recklinghausen (Société clinique de Londres, 27 avril 1901).
- CAVAILLON. — Neurofibromatose généralisée (Société anatomique de Lyon, 19 déc. 1904).

- CESTAN. — Neurofibromatose médullaire (Soc. Neuropath., 1^{er} fév. 1901, *in* Rev. de Neurol., 1900, p. 161).
- Neurofibromatose (Revue neurologique, août 1903).
- CHAUFFARD. — Maladie de Recklinghausen et adénome des capsules surrénales (Gaz. des hôpitaux, 1896).
- CHIPAULT. — Neurofibromatose généralisée et congénitale du feuillet ectodermique (Travaux de Neurologie chirurgicale, 1896).
- Deux cas de neurofibromatose du cuir chevelu (Revue de Neurologie, 1896, p. 622).
- CHIRAY et CORYLLOS. — Un cas de maladie de Recklinghausen (Revue neurologique, 1905).
- CLÉJAT. — Neurofibromatose du type Recklinghausen (Journal de médecine de Bordeaux, 1906, p. 136).
- CIMMINO. — Su di un caso di fibromi multipli cutanei con metamorfosi sarcomatosa (Giorn. med. delle malat. ven. et della pelle, mars 1891).
- COLLET et LACROIX. — Névrome plexiforme de la face. Malformations congénitales de la face et du crâne avec éléphantiasis des parties molles (Gaz. hebd. de méd. et de chir., janvier 1894, p. 50).
- COURMONT et CADE. — Mal. de Recklinghausen et tumeur du cer-
velet (Lyon méd., 1908).
- DE CASTRO. — Mal. de Recklinghausen et acromégalie (Nouvelle iconographie de la Salpêtrière, n° 1, 1912).
- DEBOVE. — Un cas de maladie de Recklinghausen (Journ. de méd. et de chir. pratiques; 1905, p. 566-567).
- DELORE. — Neurofibromatose cutanée avec xanthome du bras (Gaz. des hôpitaux, 28 avril 1896, n° 50, p. 516).
- DELORE et BONNE. — Neurofibromatose et névrome plexiforme (Gaz. hebd. de méd. et de chir., 27 mars 1898, n° 25, p. 289).
- DELORE et PONCET. — Un cas de neurofibromatose généralisée avec xanthome (Soc. de méd. de Lyon, 1896).
- DEPAGE. — Neurofibromatose généralisée (Revue médicale belge, 1905, p. 16).
- DUPIN et DIEULAFÉ. — Un cas de neurofibromatose généralisée (Gaz. des hôpitaux de Toulouse, 6 août 1898).

- FAIVRE. — Fibromatose généralisée (Société d'anatomie et de physiologie de Bordeaux, 1^{er} mars 1897).
- FAURE. — Sur un cas de neurofibromatose généralisée (Soc. d'anat. et de phys. de Bordeaux, 20 nov. 1897).
- FEINDEL. — Sur quatre cas de neurofibromatose généralisée (Th. Paris, 1897).
- Revue de neurologie, 1897, p. 35.
- Ann. de Dermat. et de Syph., 1897, p. 911.
- FEINDEL et OPPENHEIM. — Sur les formes incomplètes de la neurofibromatose (Archives générales de médecine, 1898, p. 79).
- FEINDEL et FROUSSARD. — Dégénérescence et stigmates mentaux avec malformation dans un cas de maladie de Recklinghausen (Revue de neurologie, 30 janvier 1899).
- FENTON. — Maladie de Recklinghausen traitée par la fibrolysine (Proceedings of the royal Society of medicine, v. II, n° 2).
- FINOTTH. — Arch. für path. Anat., 1896, Bd. CXLIII, Hft. 1.
- FORTER. — Wiener Fall von Neurofibromatose (Inaug. Dissert. Strasburg, 1900).
- FRANCHET. — Maladie de Recklinghausen et tumeurs malignes (Th. Paris, 1900).
- FRÄNKEL et RAMSAY-HUNT. — Sur la neurofibromatose (Med. Record, 13 juin 1903).
- FURET. — Soc. franç. d'ot., de laryng. et de rhin., mars 1898.
- GAROFALO. — Sulla sindrome di Recklinghausen (Boll. della Società Lancisiana degli ospedali di Roma, 1897, t. XVII).
- GAILLARD. — Éosinophilie sanguine dans la maladie de Recklinghausen (Comptes rendus Soc. de biologie, 1906, p. 563).
- GIORDANO. — Une variété rare de tumeurs de la jambe (neurolipome plexiforme) (Gazz. degli ospedali e delle cliniche, 3 déc. 1899, n° 145, p. 1544).
- GUINON et REUBSAET. — Mal. de Recklinghausen (Rev. de neurologie, 15 oct. 1907).
- HALLOPEAU. — Nævi fibromateux (Soc. dermat., 1901).
- HALLOPEAU et JEANSELME. — Arrêt de développement des os et maladie de Recklinghausen (Bull. Soc. franç. de dermat. et syph., 1905, p. 116-118).
- HANSEMAN. — Deutsche med. Wochens., 1889, n° 6, p. 122.

- HANSEMAN. — Neurofibromes multiples (Berl. klin. Wochens., 1895, n° 30, p. 602).
- HAUSHALTER. — Un cas de dermofibromatose compliquée de phénomènes spinaux et de déformation considérable de la colonne vertébrale (Nouvelle iconographie de la Salpêtrière, 1900, p. 638).
- HEALY. — Neurofibromatose périphérique et intracrânienne (Chicago neurological Society, nov. 1908. — The Journ. of the amer. med. Assoc., 20 mars 1909).
- HENNEBERG et KOCH. — Neurofibromatose centrale et tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux (Arch. für Phys., 1902, t. XXVI).
- HELMOLZ and CUSLING. — Elephantiasis des nerfs et de la tête, manifestation de la maladie de Recklinghausen (Amer. Journ. of the med. sciences, sept. 1906).
- HERCZEL. — Ueber Fibrome und Sarcome der peripheren Nerven (Beitr. zur path. Anat. und allgem. pathol., 1890).
- HERXHEIMER et ROTH. — Contribution à l'étude de la neurofibromatose de Recklinghausen (Beitr. zur path. Anat. und allgemeine path., 9 avril 1914).
- HITCHCOCK. — Amer. Journ. of med. sciences, 1862.
- HOISNARD. — Contribution à l'étude de la neurofibromatose généralisée (Th. Paris, 1897-1898).
- IEHL. — Dermofibromatose pigmentaire généralisée, et ses rapports avec la neurofibromatose (Th. Paris, 1897-1898).
- ISRAEL. — Contribution à l'étude des localisations gastriques et intestinales de la neurofibromatose (Th. Lyon, 1910-1911).
- JEANSELME. — Étude histologique d'un cas de maladie Recklinghausen (Soc. de dermat. et syph., 10 nov. 1898. — Rev. de neurol., 1899, n° 9, p. 344).
- JABOULAY. — Neurofibromatose. Ablation d'une tumeur frontale (Lyon. Méd., 1905, p. 98-100).
- Neurofibromatose avec névrome plexiforme (Gaz. des Hôpitaux, 1906, p. 1155).
- JAURIN. — Ein Fall von multiplen Dermatomyomen (Deutsch. Arch. für klin. Med., 1901, Bd LXX, Hft 5-6).
- JULLIEN. — Maladie de Recklinghausen (Th. Paris, 1910).

KAWASHIMA. — Ueber ein Fall von multiplen Hautfibromen mit Nebenwierengeschwulst (Journ. de phys. et de pathol. générales, 1911, p. 1047).

KEEM et SPILLER. — Sur un cas de neurofibromes multiples du nerf cubital (Amer. Journ. of the med. scienc., May 1901).

KERR. — Tumeurs des gros nerfs associées au fibroma molluscum (Surg., gyn. and obstetric, janv. 1914).

KOEPPELIN. — Un cas de neurofibromatose généralisée (Soc. des sciences méd. de Lyon, 20 juillet 1899).

LABOUVERIE. — Neurofibromatose généralisée (Th. Nancy, 1898-99).

LAHMANN. — Die multiplen Fibromen in ihre Beziehung der Neurofibromen (Virchow's Arch., 1885).

LAIGNEL-LAVASTINE. — Nouveau cas de neurofibromatose (Soc. méd. des hôp. de Paris. Bull. et Mém. 1905, t. XXII, p. 122-125).

— Neurofibromes des nerfs périphériques (Bull. et Mém. Soc. anatomique de Paris, t. XXXI, p. 588).

LANDOWSKY. — Du syndrome : fibromes de la peau, fibromes des nerfs, pigmentation cutanée (Th. Paris, 1893-94).

— Neurofibromatose généralisée (Gaz. des hôpitaux, 1896, p. 946).

LEREDDE et BERTERAUD. — Neurofibromatose cutanée (Gaz. hebdomadaire de méd. et de chir., n° 6, 1898).

LÉVY et OVIZE. — Maladie de Recklinghausen. Rev. gén. (Gaz. des hôpitaux, n° 128, 1899).

LITTLE. — Mal. de Recklinghausen (Proceedings of the royal Society of medicine, vol. II, n° 2).

MAGNI. — Due casi di neurofibromatose multipla (Il Policlinico, mars 1913).

MACKIE. — Neurofibromatose généralisée. Mort par tumeur du côté gauche de la cavité thoracique (Scottish medical and surg. Journ., août 1907).

MALCONI. — Un cas de maladie de Recklinghausen (Royal Soc. of med. dermatol. section, 28 nov. 1907).

MARIE (P.). — Cliniques médicales, 1896.

— Leçons de l'Hôtel-Dieu, 1894-1895.

- MARIE (P.). — Maladies pouvant inoculer la neurofibromatose (Journ. de médecine interne, 1905, IX, p. 12).
- MARIE et COUVELAIRE. — Neurofibromatose généralisée (Nouvelle iconogr. de la Salpêtrière, 1900).
- MARIE et BERNARD. — Neurofibromatose généralisée (Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris, 21 fév. 1896).
- MEIGE et FEINDEL. — Infantilisme myxœdémateux et mal. de Recklinghausen (Congrès de Bruxelles, août 1903).
- MÉRIEL. — Neurofibromatose cutanée et profonde (Soc. méd. de Toulouse, mars 1899).
- MILLIAN. — Deux cas de maladie de Recklinghausen (Soc. anat., 1901, p. 555).
- MINKOWSKI. — Acromégalie et neurofibromatose (Berlin klin. Wochenschrift, 6 juillet 1914).
- MOSSÉ. — Neurofibromatose d'origine tuberculeuse (Th. Lyon, 1907-08).
- MOSSÉ et CAVALLI. — Neurofibromatose centrale (Revue de neurologie, 1895, p. 456).
- MOUCHET. — Névrome plexiforme de la nuque avec lipomes congénit. et taches pigmentaires (Gaz. hebd. méd. et chir., 30 déc. 1900).
- MOUTIER. — Mal. de Recklinghausen avec névrome plexiforme du dos de la main (Normandie médicale, 1906, p. 498-502).
- NORDMANN et VIANNAY. — Névrome douloureux du crural au cours d'une maladie de Recklinghausen (Soc. des sciences méd. de St-Etienne, fév. 1909).
- NIEUWENHUIJSE. — Anomalies cérébrales dans la maladie de Recklinghausen (Nederlandsch Tijdschrift voor geneeskunde, 3 janv. 1914).
- ODDO. — Mal. de Recklinghausen avec dystrophies multiples (Revue neurologique, 1905, p. 1207-1209).
- ORIOU. — La neurofibromatose (Th. Paris, 1896-97).
- OULMONT et HALLER. — Un cas de neurofibromatose généralisée (Soc. méd. des hôp. de Paris, 2 avril 1909).
- PASTINE. — Un cas intéressant de neurofibromatose diffuse (Riforma medica, 22 et 29 sept. 1906).
- PÉAN. — Un cas de névromes généralisés (Acad. de méd., 1897).

- PÉAN. — Névromes généralisés. Résection d'une grande partie du médian et du cubital. Rétablissement fonctionnel (Acad. de méd., 1897).
- PÉHU et PONCET. — Neurofibromatose généralisée calcaire (Soc. de médecine de Lyon, 1895).
- PERRIN. — Deux cas de neurofibromatose généralisée (Rev. de méd. de l'Est, 1907, p. 115-118).
- PELLEGRINO. — Neurofibromes multiples (Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, 30 nov. 1902).
- PICQUÉ. — Revue neurologique, 1895, p. 505.
- PIOLLET. — Neurofibromatose généralisée et énorme tumeur royale (Gaz. des hôp., 4 déc. 1912).
- POISSON. — Maladie de Recklinghausen (Gaz. méd. de Nantes, 1905, p. 135).
- POISSON et VIGNAUD. — Dégénérescence sarcomateuse dans la neurofibromatose (Gaz. méd. de Nantes, 21 fév. 1896).
- PREBBE. — A case of a multiple fibromata of nerves (Amer. Journ. of the med. sciences, janv. 1901).
- RACKMANINOFF. — Un cas de fibromyomes multiples des nerfs et de la peau (Rev. de neurolog., 1896, p. 172).
- RAYMOND. — La neurofibromatose, variété particulière de sarcomatose primitive du système nerveux (Semaine médicale, 26 août 1903).
- RAYMOND et CLAUDE. — Un cas de neurofibromatose avec accidents encéphaliques (Rev. neurol., 1908).
- RENON. — La neurofibromatose généralisée (Revue de clinique et thérapeutique, 1906, p. 705-707).
- RECKLINGHAUSEN. — Ueber die multiplen Fibroma der Haut und ihre beziehung zu den multiplen Neuronen (Annal. de dermat. et syph. de Berlin, 1882, p. 490).
- REVILLIOD. — Neurofibromatose et insuffisance surrénale (Revue de neurologie, 1900, p. 110).
- RISPAL et LAVAUD. — Sur un cas de maladie de Recklinghausen (Toulouse Méd., 1^{er} juin 1913).
- ROUBINOWITCH. — Deux cas de neurofibromatose familiale (Soc. de Neurol., 9 juillet 1915).
- ROUJEN. — Un cas de mal. de Recklinghausen (Med. Tijdschrift voor geneeskunde, 1^{er} nov. 1913).

- ROUX. — Neurofibromatose périphérique et centrale (Revue neurologique, 1907, p. 315).
- SAALMANN. — Mal. de Recklinghausen avec hypernéphrome (Arch. für path. Anat. und Phys. und für klin. Med., 11 mars 1913).
- SIMON. — Mal. de Recklinghausen (Revue méd. de l'Est, 1904).
- SIMON et HOCHÉ. — Autopsie d'un cas de neurofibromatose (Soc. méd. de Nancy, 12 juillet 1905).
- SIMON et SPILLMANN. — A propos d'un cas de neurofibromatose (Rev. méd. de l'Est, 1904, p. 771).
- SIMON, SPILLMANN et BLUM. — A propos de 34 cas de mal. de Recklinghausen (Rev. méd. de l'Est, 1904, p. 767-777).
- SNEGUEBEW. — Cas de neurofibromatose (Soc. d'ophtalmologie de Moscou, 1901).
- SPENCER et STRATTOCK. — Macroglossie neurofibromateuse (Royal Soc. of med., oct. 1907).
- SPILLMAN. — Trois cas de neurofibromatose (Soc. méd. de Nancy, 21 juillet 1897).
- SCHOONHEID. — Un cas de neurofibromatose (Nederlandsch Tidschrift voor geneskunde, 1^{er} nov. 1913).
- TAILLEFER. — Fibromes multiples et congénitaux de la peau (Progress méd., 25 déc. 1897).
- THIBIERGE. — Un cas de neurofibromatose (Revue neurologique, n° 9, 1899).
- TORRANCE RUGH. — Neurofibromatose éléphantiasique du pied avec neurofibromatose généralisée (The amer. Journ. of orthopedic surgery, mai 1913).
- VEZELEY. — Neurofibromatose généralisée (Revue de neurologie, 1897, p. 682).
- VINCENT et DELORE. — Un cas de neurofibrome généralisé (Soc. de méd. de Lyon, 29 mars 1897).
- WEBER. — Pigmentation cutanée comme forme incomplète de la maladie de Recklinghausen (The Brit. Journ. of dermat., fév. 1909).
- WESTPHALLEN. — Multiple Fibrome der Haut, der Nerven und Ganglion mit ueber Gand in sarcom (Arch. für Path. inst. CXIV, 1899).

WOLKOWITCH. — Quelques cas de neurofibromatose (Chirurgischensky archiv. Veliaminova, n° 5, 1912).

ZUSCH. — Fibromes multiples et neurofibromes (Virchow's Archiv, B. 560, Hft 2, 1900).



VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 28 janvier 1916.

Le Recteur,
Ant. BENOIST.

VU ET APPROUVÉ :

Montpellier, le 28 janvier 1916.

Le Doyen,
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!



MONTPELLIER — IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE
